

**FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V**

PITIE-SALPETRIERE

ANNEE 1970

THESE

NP 44

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Gilles VASSEUR

Né le 17 janvier 1940 à GAP (05)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

EFFETS DES BIGUANIDES

SUR L'EXCRETION RENALE DU GLUCOSE

Président : M. P. RAMBERT, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE

COCHIN PORT-ROYAL

UNIVERSITE PARIS V

PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Gilles VASSEUR

Né le 17 janvier 1940 à GAP (05)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

EFFETS DES BIGUANIDES

SUR L'EXCRETION RENALE DU GLUCOSE

Président : M. P. RAMBERT, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Gilles VASSEUR

né le 17 Janvier 1940

Présentée et soutenue publiquement le

EFFETS DES BIGUANIDES

SUR L'EXCRETION RENALE DU GLUCOSE

Président : Monsieur Paul RAMBERT, Professeur

A Monsieur le Professeur Paul RAMBERT

Médecin des Hôpitaux de Paris

que nous remercions de l'honneur qu'il nous
fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Roger DEUIL

Membre du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph à Paris.

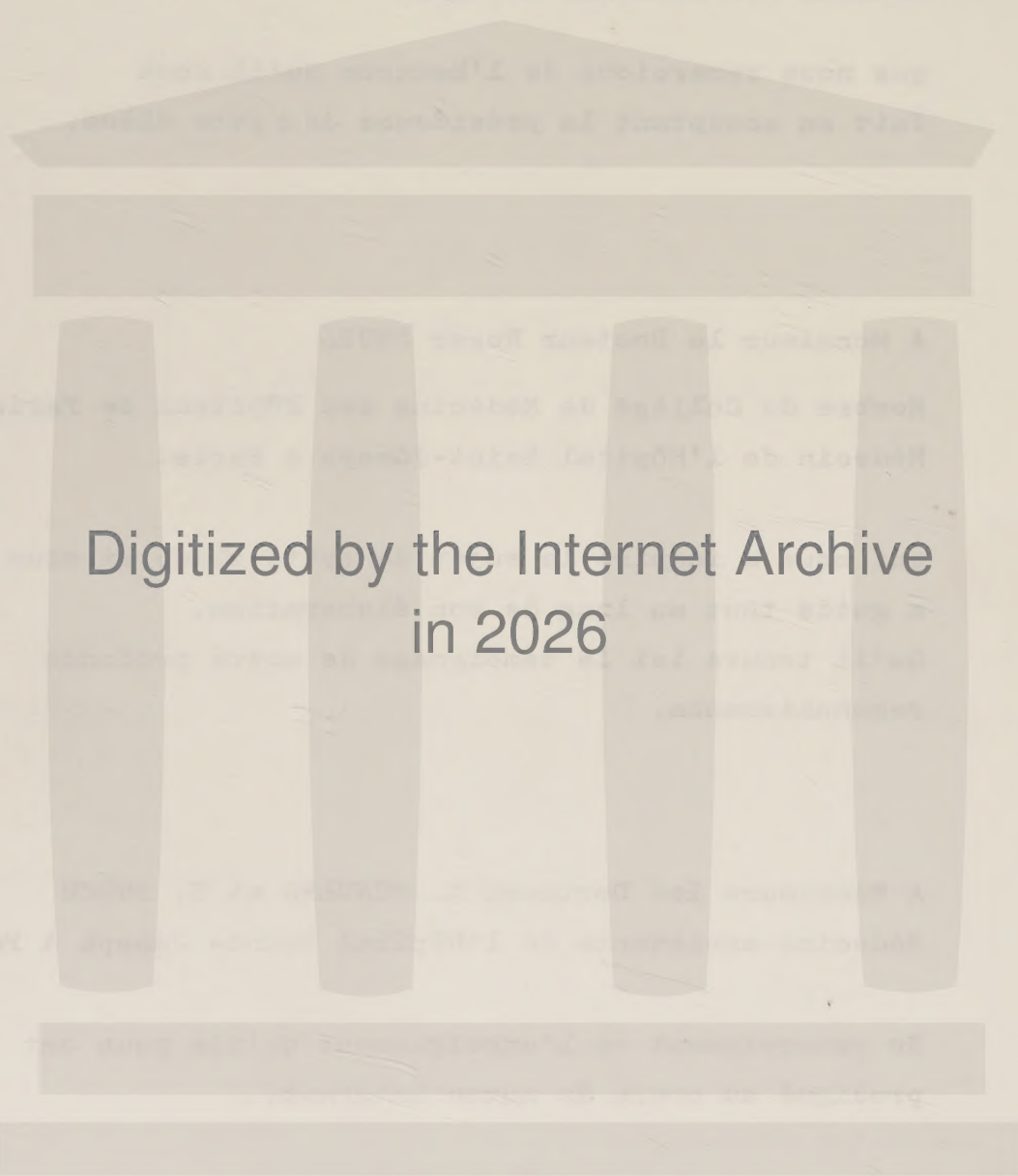
qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous
a guidé tout au long de son élaboration.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde
reconnaissance.

A Messieurs les Docteurs B. MUNDLER et H. PUECH

Médecins assistants de l'Hôpital Saint-Joseph à Paris

En remerciement de l'enseignement qu'ils nous ont
prodigué au cours de notre internat.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552011_0030

with the 1st and 2nd divisions of the 1st

division of the 1st

REPORT

The 1st division of the 1st

division of the 1st

The 1st division of the 1st

A ma famille.

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

The 1st division of the 1st

Effets des Biguanides sur l'excrétion rénale du Glucose

AVANT-PROPOS

Les Biguanides antidiabétiques furent introduits en thérapeutique humaine dès 1957.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de leur action antidiabétique sans pouvoir pour autant permettre une explication cohérente, synthétique de cet effet.

Nous nous proposons ici d'ajouter à la somme des observations qui ont été faites à ce sujet l'étude de l'effet des biguanides sur l'excrétion rénale du glucose.

Nous envisageons donc, successivement :

- Dans une première partie :

Une rapide étude du métabolisme général
des glucides

Absorption intestinale

Régulation glucidique

Élimination rénale

ainsi que le rappel des différents types
du Diabète chez l'homme.

- Puis dans un deuxième chapitre nous étudierons
les biguanides :

Chimie

Pharmacologie

et nous passerons en revue les diverses théories relatives aux mécanismes d'action de ces composés.

- Enfin dans une troisième partie nous traiterons des effets de l'absorption d'un biguanide, la metformine, sur l'excrétion rénale du glucose chez trois types de patients :

Sujet atteint de Diabète vrai

Sujet atteint de Diabète rénal pur

Sujet atteint de Glycosurie mixte.

Nous en tirerons certaines hypothèses relatives au mode d'action des biguanides et à la nature intime des perturbations enzymatiques du Diabète et nous envisageons par quelles expériences complémentaires nous nous proposons de les vérifier.

PREMIERE PARTIE

METABOLISME GENERAL DES GLUCIDES

Absorption intestinale

Synthèse hépatique du Glycogène

Régulation de la Glycémie

- un facteur hypoglycémiant : l'Insuline
- de multiples facteurs hyperglycémiants

Enfin : le Diabète chez l'homme.

- ABSORPTION INTESTINALE (1)

Les sucres sont absorbés par voie sanguine et sont retrouvés dans la veine porte.

On distingue deux types de sucres :

- I - Les sucres qui sont absorbés d'une manière passive c'est à dire ceux dont la quantité absorbée est déterminée par la concentration des sucres dans la lumière intestinale.
- II- Les sucres qui sont absorbés d'une manière active c'est à dire ceux que la muqueuse intestinale peut prélever dans la lumière où ils se trouvent à une concentration plus faible qu'elle ne l'est dans le sang. Le type de ces sucres est le glucose, mais l'absorption du galactose est encore plus rapide et plus efficace.

La capacité d'absorption de la muqueuse intestinale est considérable puisque pouvant atteindre jusqu'à 3,6 Kg/24 h.

Mécanisme d'absorption des sucres

Les sucres dont l'absorption est passive passent par simple diffusion à travers la membrane formée par la muqueuse.

Les sucres dont l'absorption est active nécessitent la production d'énergie dont la source se trouve dans la mitochondrie . La forme sous laquelle cette énergie est affectée à l'absorption du glucose est encore mal élucidée. On a longtemps pensé

qu'elle se produisait sous l'influence d'une phosphorylation avec formation d'un glucose phosphaté (2). Il semble que, à l'heure actuelle, ces théories doivent être abandonnées. On a tendance aujourd'hui à relier l'absorption des sucres au mécanisme d'absorption du sodium (3). Quoiqu'il en soit le glucose, une fois absorbé, se retrouve pour la majeure partie sous forme de glucose dans la veine porte - un vingtième seulement est transformé en acide lactique au cours du mécanisme d'absorption. Il en est de même pour le galactose.

Par contre le fructose est transformé pour environ 50 % en glucose.

Les diholosides doivent être hydrolysés en monosaccharidés avant l'absorption. Ils le sont sous l'influence de diastases intestinales produites à l'intérieur des cellules.

Divers facteurs peuvent interférer avec l'absorption des glucides. Il semble que d'une part une certaine concentration en sodium () soit nécessaire dans le milieu pour faciliter cette absorption. D'autre part, l'absorption est diminuée en cas de déficience en vitamine D, de déficience en thyroxine et en hormone cortico-surrénale.

Fonction glycogénique du foie (4-5)

Les sucres absorbés sont apportés au foie par le sang portal. La plus grande part y est stockée sous forme de glycogène, une fraction n'est pas retenue

au niveau du foie et passe dans la grande circulation. Inversement en période de jeûne le glycogène est dégradé et libère du glucose libre dans la grande circulation. Telle est la fonction glycogénique du foie à laquelle est attaché le nom de Claude BERNARD.

·SYNTHESE DU GLYCOGENE

Elle peut se faire à partir des glucides : c'est la glycogénèse proprement dite.

Elle peut se faire à partir d'éléments non glucidiques: c'est la néoglycogénèse.

A. La Glycogénèse proprement dite

Elle peut se faire à partir de trois sources :

- 1) à partir du glucose libre
passant successivement par les étapes suivantes:
Glucose 1 Phosphate
Glucose 6 Phosphate
Uridine diphosphoglucose
puis fixation sur du glycogène par des liaisons I-4
et des liaisons I-6.
- 2) à partir des produits de dégradation du glucose car toutes les réactions de la glucolyse sont réversibles, mis à part le passage du phospho-énolpyruvate à l'acide pyruvique qui s'effectue par le shunt de l'acide malique.
- 3) Enfin à partir d'autres sucres
 - le galactose qui rejoint la chaîne à partir de l'uridine di-phosphoglucose;
 - le fructose qui s'isomérise en glucose 6 phosphate
 - les pentoses passant par le stade du fructose 6 phosphate.

B. La Néoglycogénèse

Elle fait appel à trois substrats métaboliques non glucidiques.

1°) d'une part les protides
dont certains acides aminés dits glucoformateurs ont un carrefour métabolique commun avec les glucides qu'il s'agisse d'une étape du cycle de KREBS ou de l'acide pyruvique.

2°) les lipides
qui peuvent en cas de jeûne fournir de l'acide pyruvique

3°) l'acide lactique enfin
qui peut se convertir en acide pyruvique.

La dégradation du glycogène

Elle consiste en une rupture des deux types de liaisons moléculaires du glycogène sous l'influence de deux enzymes différents :

- la phosphorylase hydrolyse les liaisons I-4
- l'enzyme débranchant les liaisons I-6.

Ainsi se trouvent libérées des molécules de glucose qui pourront

- soit passer dans la circulation générale contribuant au maintien de la glycémie
- soit être dégradés à des fins énergétiques et synthétiques.

Rappelons les deux voies possibles.

- l'une se fait en anaérobiose: c'est la voie d'EMBDEN-MEYERHOF aboutissant à l'acide pyruvique qui peut

soit être brûlé dans le cycle de KREBS

soit être transformé en acide lactique dans le muscle.

- l'autre est la voie des pentoses qui se fait en aérobiose.

Enfin rappelons pour mémoire que des processus de synthèse à partir de certains produits intermédiaires de ce catabolisme sont susceptibles de permettre leur incorporation dans les acides gras et dans les protéines.

Telle est l'utilisation par les cellules du glucose.

Nous envisageons à présent les problèmes que pose son excrétion par le rein.

Mécanismes de l'excrétion rénale du glucose (6-7-8)

Le glucose filtré par le glomérule est réabsorbé au niveau du tubule proximal.

A l'état physiologique, la totalité du glucose filtré par le glomérule est réabsorbé par transfert actif au niveau de la première moitié du tubule proximal. Le T_m de réabsorption du glucose, c'est à dire la quantité maximale du glucose pouvant être réabsorbé par le tube rénal est de 350 mg/mn pour $1,73 \text{ m}^2$ de surface corporelle. Pour une filtration glomérulaire normale de 120 ml/mn le T_m correspond à une concentration du glucose dans l'eau plasmatique de 3g/litre. Or le seuil d'apparition du glucose dans l'urine est de 1,60 g. à 1,80 g/litre. Pour expliquer ce fait on admet que les néphrons courts ont un T_m individuel plus bas que les néphrons longs ou qu'il y a une dispersion dans la capacité de réabsorption du glucose par les différents néphrons. Le seuil, calculé d'après le glucose excrété à haute glycémie, est dit seuil moyen de saturation. Par

ailleurs le seuil rénal du glucose tend à s'élever avec l'âge en raison d'une diminution physiologique de la filtration glomérulaire. Le mécanisme par lequel a lieu le transfert actif du glucose par la cellule tubulaire rénale reste encore mal connu.

La théorie de VIRZAR de la Phosphorylation déphosphorylation du glucose semble être aujourd'hui abandonnée par la majorité des auteurs qui ont tendance à rapprocher la réabsorption du glucose par la cellule tubulaire rénale au mécanisme de l'absorption intestinale des sucres. WILSON et CRANE ont étudié systématiquement la vitesse d'absorption des sucres en fonction de leur structure moléculaire. Ils ont pu ainsi montrer que tous les sucres dont le transfert actif est intense sont des pyranoses. Ainsi le transport des sucres est-il étroitement lié à leur structure moléculaire.

REGULATION DE LA GLYCEMIE (9)

La glycémie est une constante physiologique dont les variations au cours du nycthémère sont de faible amplitude.

La constance de la glycémie résulte d'un équilibre entre apports et utilisation du glucose, équilibre contrôlé par un mécanisme régulateur à divers éléments parmi lesquels figurent au premier rang les facteurs hépatiques et pancréatiques et secondairement les facteurs neuro-endocriniens dont les modalités d'action ne sont pas toujours très bien connues.

Le mécanisme régulateur se superpose au simple jeu des facteurs physico-chimiques élémentaires dont l'intervention peut être mise en évidence dans des conditions expérimentales très particulières (Animal privé de foie et de pancréas).

Ces facteurs physico-chimiques sont représentés par :

-d'une part, le simple jeu de la loi d'action de masse régissant les états d'équilibre caractérisant toutes les réactions réversibles qui aboutissent au stockage ou à la libération du glucose;

-d'autre part, les mécanismes d'excrétion rénale du glucose, le T_m de réabsorption pouvant se trouver débordé lorsqu'il existe une surcharge en glucose.

Les facteurs endocriniens sont dominés par:

1) L'Insuline

Secrétée par les cellules B des ilots de Langerhans du pancréas, elle favorise la glycogénogénèse, freine le débit sucré hépatique, accroît la captation et l'utilisation périphérique du glucose.

Au total elle fait baisser la glycémie.

2) L'Hypophyse intervient directement sur la glycémie par la somathormone, indirectement par son hormone corticotrope.

3) Les Glucocorticoïdes ~~xxx~~ augmentent le catabolisme protidique et la néoglycogénèse.

4) Enfin deux hormones sont susceptibles d'agir très rapidement sur la glycémie en agissant sur la glycogénolyse. Ce sont l'adrénaline et le glucagon. Elles

répondent à l'urgence : toute baisse glycémique entraîne leur sécrétion.

Mais en outre le glucagon serait susceptible d'intervenir directement sur la sécrétion de l'insuline : secrété par la muqueuse duodénale sous l'influence de l'ingestion des glucides alimentaires il interviendrait par stimulation directe de cellules B. des îlots de Langerhans (IO-II).

5) L'hormone thyroïdienne enfin tient une place plus effacée.

LE DIABETE CHEZ L'HOMME (I2)

La nature du diabète nous échappe encore. Le rôle de l'insuffisance pancréatique interne, s'il paraît évident dans le diabète juvénile, demeure hypothétique dans le diabète de la maturité. En effet, les dosages de l'insulinémie ont montré que dans ce dernier cas le taux basal de l'insuline plasmatique est augmenté dans la plupart des cas et qu'il s'élève considérablement au cours de l'H.G.P. de telle sorte qu'il dépasse alors les taux atteints dans les mêmes conditions par les sujets normaux. D'où l'hypothèse suivante : le diabète de la maturité n'est pas caractérisé par une insuffisance de la sécrétion insulinaire mais par une résistance périphérique à l'action de l'hormone. Il s'ensuit une hyperactivité réactionnelle des cellules B.

Cependant la recherche des facteurs plasmatiques ou tissulaires inhibiteurs ou antagonistes de l'action de l'insuline n'a pas abouti à des résultats. De même les recherches sur l'insuline liée, l'insuline non suppressible, soit une insuline inactive, dont la concentration dans le diabète serait augmentée aux dépens de l'insuline libre ou active, sont au point mort ou n'ont pas résisté aux critiques.

Il en est de même pour la synalbumine selon la conception de VALLANCE et OWEN.

Plus séduisantes sont les conceptions de RANDLE qui a mis en évidence l'inhibition par les acides gras libres de l'action de l'insuline sur la

consommation musculaire du glucose. On pourrait alors considérer l'élévation du taux des acides gras libres dans le diabète non comme la conséquence du trouble de la glycorégulation mais comme le facteur initial tenant sous sa dépendance l'insuffisance de la métabolisation du glucose.

Quant à la notion même d'hyperinsulinisme elle n'est pas non plus sans échapper aux critiques, certains auteurs ayant fait remarquer que l'interprétation des taux de l'insuline plasmatique doit tenir compte des glycémies correspondantes. Certains paramètres ont été étudiés tel le rapport insuline, le glucose rapport $\frac{D I}{D G}$, corrélation glycémie insulinémie et calcul de la pente de la droite de régression ainsi obtenue, qui ont permis d'établir que la réponse insulinémique des diabétiques est toujours inférieure à celle des sujets normaux.

Est-ce à dire que la notion d'inefficacité de l'insuline doive être rejetée?

Ou ne peut-on imaginer que l'hypo-insulinisme déclenche par lui-même une résistance à l'action de cette hormone, - par exemple en augmentant le taux des acides gras libres.

En faveur de cette conception, on peut noter deux faits :

- l'un expérimental : le coefficient d'efficacité insulénique s'améliore en fin d'H.G.P. alors que l'insuline est élevée.
- l'autre clinique : une fois équilibré par l'insuline un diabète s'améliore en ce sens qu'il est souvent

possible de diminuer notablement les doses d'hormones nécessaires quotidiennement.

De même le problème de savoir s'il existe un ou plusieurs diabètes reste-t-il toujours très débattu.

Mis à part les diabètes manifestement secondaires à une cause connue " diabètes syndromes " que l'on observe comme complications :

- d'affections pancréatiques primitives: pancréatites chroniques, cancer du pancréas, hémochromatoses.

- de maladies hépatiques : cirrhoses du foie ou hépatites à virus.

- d'endocrinopathies : hypercorticisme, hyperparathyroïdisme antérieur, hyperthyroïdie.

L'opposition entre diabète maigre atteignant le sujet jeune, non obèse, et caractérisé par l'insuffisance insulinaire absolue dont l'origine serait génétique,

et le diabète de la maturité atteignant les sujets approchant ou dépassant la cinquantaine, caractérisés par un taux d'insulinémie élevé, normal ou faiblement abaissé,

ne repose sur aucun critère absolu génétique, histologique, ni endocrinien.

De plus toutes les variétés de diabète sont réunies par un élément commun essentiel : la survenue de complications. La rétinopathie, la neuropathie et l'athérosclérose sont susceptibles d'apparaître et

de s'aggraver chez tous les diabétiques et leurs caractères anatomiques sont les mêmes dans toutes les variétés de diabète.

Enfin, tout à fait à part, le diabète rénal du glucose.

Il consiste en l'apparition d'une glycosurie pour des valeurs de la glycémie restant inférieures à celle dite du seuil d'apparition c'est à dire 1,80 g/litre.

Or les études effectuées chez l'homme en comparant la glycosurie à différentes valeurs de la glycémie ont abouti : à distinguer plusieurs types de diabète rénal (LAMBERT-REUBE)

Dans le diabète rénal vrai il y a à la fois abaissement du seuil d'apparition et diminution du TmG. L'activité des néphrons vis à vis de la réabsorption du glucose peut se trouver diminuée de moitié et parfois plus avec un Tm G inférieur à 150 mg/mq.

Dans le pseudo-diabète rénal le seuil d'apparition est abaissé mais le TmG est normal. Ce fait est interprété par COVAERTS et REUBE comme témoignant d'une dispersion de l'activité glomérulo tubulaire.

Quoiqu'il en soit le trouble de la réabsorption tubulaire du glucose n'est pas isolé et plusieurs travaux ont mis l'accent sur l'existence d'un trouble associé de l'absorption intestinale du glucose.

DEBRE ROYVE^{En} et LESTRADET notent dans trois cas de diabète rénal une courbe d'H.G.P. orale aplatie tandis que l'H.G.P. par voie veineuse est normale.

WARTER, METARS et SACREZ notent chez un sujet atteint de diabète rénal vrai une diminution nette de la vitesse d'absorption intestinale du glucose (13).

Au total, il semble possible d'inscrire le trouble commandant l'apparition d'une glycosurie au cours du diabète rénal dans le contexte plus général d'une carence enzymatique entravant les transferts du glucose à travers les épithéliums (14).

Deux constatations sont à rapprocher de cette hypothèse :

- l'une expérimentale : les travaux de CIVEIRA, BARBANO et URIEL concernant la réabsorption tubulaire du glucose chez les sujets atteints de diabète sucré ont montré qu'il existe une diminution du pouvoir de réabsorption du tube rénal vis à vis du glucose.

- l'autre clinique : c'est la constatation chez les sujets atteints d'un diabète rénal d'une hérédité diabétique plus élevée que pour la population générale et la possibilité chez certains diabètes rénaux d'évoluer vers d'authentiques diabètes sucrés. (DEUIL et coll.)

Toutes ces notions soulèvent donc le problème des rapports entre diabète rénal et diabète sucré comme nous le reverrons. (15)

DEUXIEME PARTIE

CONTRIBUTION AU MODE D'ACTION DES BIGUANIDES DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE -

Chimie des biguanides

Pharmacologie et structure

Toxicologie, catabolisme, élimination

Propriétés hypoglycémiantes

MECANISME D'ACTION DES BIGUANIDES -

A. Augmentation de la glycolyse anaérobie

B. Biguanides et insuline

C. Blocage de la néoglycogénèse cortico-induite

COMPARAISONS ENTRE LE MODE D'ACTION DES BIGUANIDES ET DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTES -

CHIMIE DES BIGUANIDES

(d'après DELACOUX I6
ELPERN I7)

1 -Filiation

On peut concevoir la formation des biguanides de deux manières différentes :

1°) soit à partir de l'acide carbonique :

Acide carbonique → Acide carbanique → Urée → Guanidine → Biguanide

2°) soit à partir du biuret

Biuret → Guanylurée → Biguanide

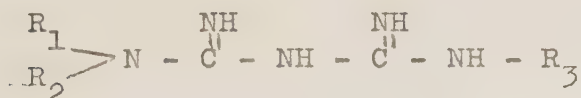
Distinguons :

- Les Diguanides contenant six atomes d'azote, et où deux molécules de guanides sont unies par un nombre variable de CH_2 , et

-Les Biguanides cinq atomes d'azote et où il y a conjugaison de deux molécules de guanide avec disparition d'un atome d'azote.

II -Substitution

SHAPIRO et coll. XXXXXXXXXX ont synthétisé divers biguanides répondant à la formule générale



De leurs travaux on peut conclure que ce sont les dérivés monosubstitués qui semblent les plus intéressants sauf dans le cas où R_2 est égal à CH_3 et que la nature aliphatique ou aromatique du substituant influe grandement sur l'activité du produit.

PHARMACOLOGIE et STRUCTURE

A. Toxicité chronique

Elle est très faible. L'administration prolongée de metformine à un rat pendant un an n'a permis de constater aucune lésion imputable au médicament, même après des doses prolongées de 300 mg/Kg.

L'observation des cliniciens concorde avec ces données expérimentales sur l'absence de toxicité viscérale du Glucophage et des biguanides en général.

B. Biguanides et grossesse

Dans une enquête menée sur plus de 100.000 accouchements, STERNE et LAVIEUVILLE (19) ont réuni 36 cas de diabétiques enceintes traitées par antidiabétiques oraux, sulfamides ou biguanides. Aucune malformation n'a été notée chez les enfants et la mortalité foetale n'a pas été supérieure à celle de femmes traitées par l'insuline.

C. Résorption et Elimination

Le DBI (Phenformine) résorbé par voie digestive est catabolisé dans le foie y subissant une bêta-hydroxylation (20&21). La metformine ne subit aucune modification (22). Son excrétion est assurée essentiellement par le rein: le produit est retrouvé sans modification dans les urines. Sa cléarence est supérieure à 120 ml/mn expliquant son élimination rapide et son absence d'accumulation.

PROPRIETES HYPOGLYCEMIANTES

Elles présentent des différences suivant que l'on expérimente sur des animaux diabétiques ou sur des animaux non diabétiques.

A.- Les diverses espèces animales offrent une susceptibilité très différente à ces composés .

En ce qui concerne la metformine par exemple, cobaye, souris et poulet sont très sensibles, chien et rat le sont moyennement, le lapin inconstamment.

B.- Pour toutes les espèces animales et pour toutes les formes de diabète, la dose nécessaire pour abaisser la glycémie est beaucoup plus forte chez l'animal normal que chez l'animal diabétique.

1°) Ce fait s'observe dans la diabète alloxanique où, chez le lapin par exemple, les animaux sont maintenus normoglycémiques avec des doses quotidiennes 10 fois plus faibles que celle nécessaire pour abaisser la glycémie chez le lapin normal.

2°) Dans les espèces chez lesquelles il existe un diabète spontané, il en va de même: ainsi chez le hamster chinois diabétique, la dose hypoglycémiante de DB_I est deux fois plus faible que chez le hamster chinois non diabétique.

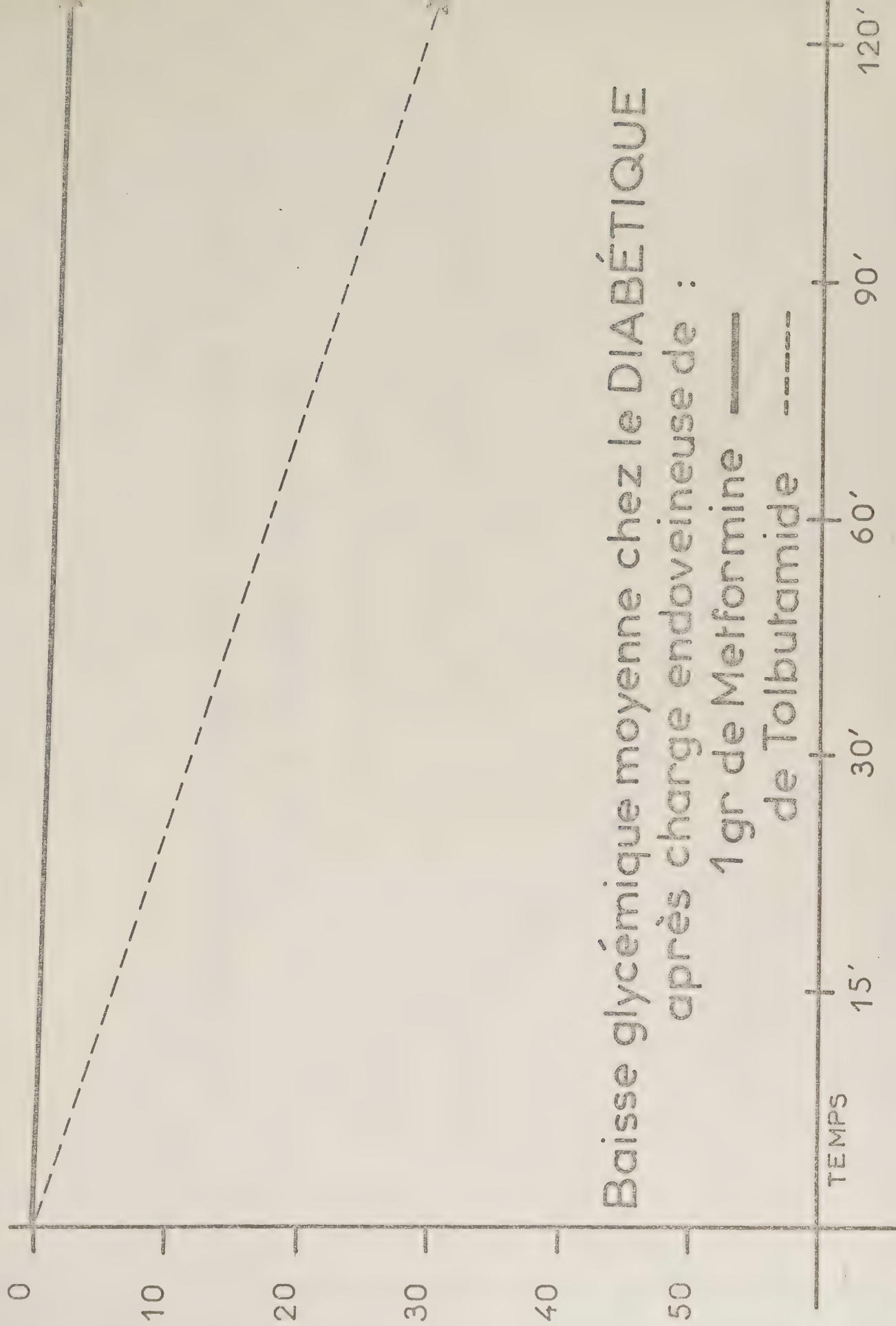
3°) Dans les espèces où les biguanides n'ont pas d'effet hypoglycémiant, ceux-ci conservent leur efficacité chez les individus diabétiques. C'est le cas en particulier de l'espèce humaine où des doses élevées de biguanides n'entraînent pas d'hypoglycémie (jusqu'à 25 g.de metformine absorbée d'un seul coup lors d'une tentative de suicide). Des doses infiniment

moindres sont efficaces chez le diabétique, et l'activité est d'autant plus forte que le diabète est moins équilibré.

4°) L'activité hypoglycémiante dépend dans une certaine mesure du mode d'administration du produit. POLOSA et MOTTA (23) ont étudié les modifications de la courbe d'H.G.P. par voie orale chez des sujets sains et chez des sujets diabétiques en utilisant tour à tour la metformine orale et par voie endo-veineuse. Ils ont montré ainsi :

- que quel que soit le mode d'administration de la metformine, celle-ci reste sans effet sur l'H.G.P. orale du sujet sain.
- que pour être efficace chez le diabétique la metformine doit être administrée per os.

BAISSE GLYCÉMIQUE MOYENNE %



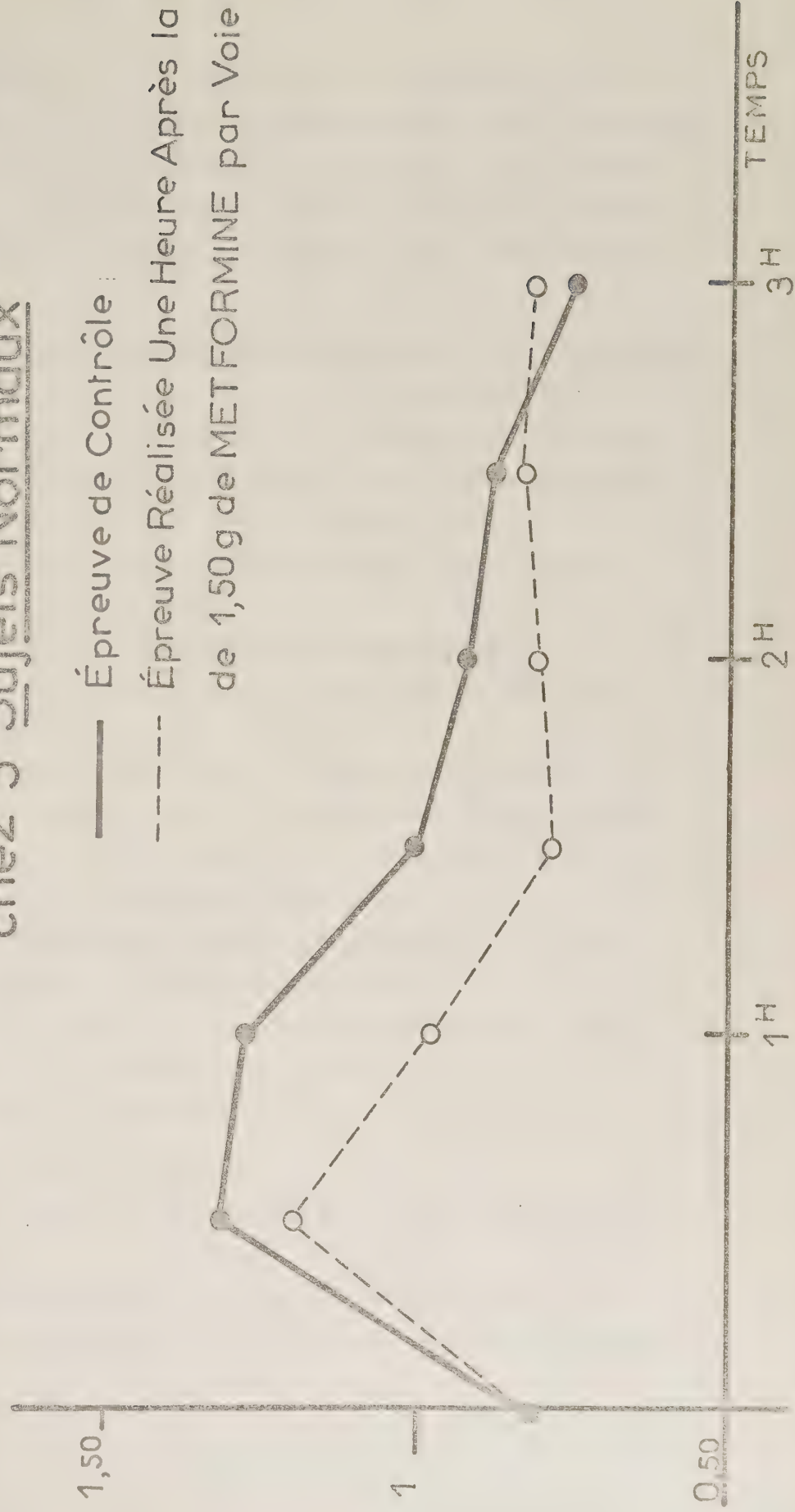
Baisse glycémique moyenne chez le DIABÉTIQUE
après charge endoveineuse de :

1 gr de Metformine —

de Tolbutamide - - -

HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE ORALE chez 5 Sujets Normaux

GLYCÉMIE g/l.



C.- La présence d'un pancréas sécrétant de l'insuline est nécessaire à l'action thérapeutique des Biguanides.

Ceux-ci pourtant ne stimulent ni la sécrétion, ni l'excrétion de l'insuline. Bien au contraire ils abaissent l'insulinémie si elle est trop élevée (24-25)

-Mécanismes de l'action anti-diabétique des Biguanides

(d'après STERNE 26-27)

Aucune explication satisfaisante n'a levé l'incertitude quant à la manière dont les biguanides abaissent la glycémie chez le diabétique.

Nombreuses ont été pourtant les théories proposées.

A.- Augmentation de la glycolyse anaérobie.

C'est la théorie la plus ancienne (WILLIAMS et STEINER- 28).

Elle admet que l'action antidiabétique des biguanides s'explique par une inhibition du mécanisme oxydatif du glucose, ayant pour conséquence une augmentation de la glycolyse anaérobie.

Cette hypothèse a été très vivement critiquée, en particulier par STERNE et par MEYER qui n'ont retrouvé, en utilisant le diméthylbiguanide, aucune inhibition de la respiration cellulaire ni de la phosphorylation oxydative sur divers substrats.

B.- Biguanides et insuline

Leurs rapports ont donné lieu à de nombreuses hypothèses.

1°) Neutralisation d'anticorps anti-insuline

Cette neutralisation a pu être parfois invoquée

dans certains cas d'insulino-résistance corrigés par les biguanides.

2°) Théorie de la potentialisation de l'insuline

Défendue en particulier par BUTTERFIELD (29-30-31) et par DETTWYLER (32) grâce à leurs expériences de cathérisme artério veineux qui ont montré que l'insuline pass plus rapidement du sang au tissu musculaire en présence de metformine. Mais il reste à élucider le mécanisme intime de cette action.

3°) on a invoqué des liaisons protidiques anormales qui inactiveraient l'insuline chez les diabétiques. Les biguanides pourraient alors agir au niveau de ces liaisons.

On expliquerait ainsi pourquoi les biguanides agiraient exclusivement chez les diabétiques.

En fait l'existence même de ces liaisons n'a jamais pu être prouvée.

4°) BECKMANN a imaginé une action sur la membrane cellulaire facilitant la pénétration dans la cellule des métabolites glucidiques et de l'insuline elle-même.

C.- Blocage de la néoglycogénèse cortico-induite

Dernière en date, cette théorie a été proposée par MEYER et collaborateurs (33-34) qui constatent sous l'influence des biguanides une inhibition de la synthèse hépatique du glycogène et de l'incorporation au glucose du pyruvate marqué.

Ainsi la néoglycogénèse a-t-elle été étudiée à partir de substrats variés. Les auteurs ont constaté que la Metformine et la Phenformine inhibent la néoglycogénèse à partir du pyruvate et de l'alanine, et, à un degré moindre à partir de l'acide aspartique.

De plus, la Phenformine augmente l'amino-acidémie.

Sur des tranches de rein de rat isolées, la Metformine inhibe préférentiellement la conversion du pyruvate et du lactate en glucose; elle inhibe moins la conversion de l'alanine, et pas du tout celle de l'oxalo-acétate et du glutamate. Par contre, la Phenformine inhibe la conversion de l'alanine, de l'acide glutamique et de l'oxalo-acétate.

Toutes ces études ont été menées avec des concentrations proches de celles utilisées en clinique.

On conçoit dans cette optique que les biguanides ont un effet hypoglycémiant beaucoup plus marqué chez le sujet diabétique ou chez le sujet à jeun que chez le sujet normal.

D.- Au total

"On voit que plusieurs mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer l'effet anti-diabétique des biguanides, mécanismes qui ne s'opposent peut-être pas et qui peuvent être susceptibles soit de s'ajouter, soit de jouer l'un ou l'autre selon les formes cliniques de la maladie" (STERNE).

COMPARAISON AVEC LE MODE D'ACTION DES SULFAMIDES -(35)

Comme les biguanides, les Sulfamides nécessitent pour être efficaces la présence d'un pancréas sécrétant de l'insuline. Mais leur mécanisme d'action est radicalement différent. En effet, les sulfolynurées augmentent la sécrétion pancréatique de l'insuline, leur administration entraîne un accroissement immédiat de la concentration en insuline dans le sang efférent du pancréas (GOETZ et EGDHAL 1958; PFEIFFER et coll. 1959; COLWELL et METZ 1962).

Par ailleurs la stimulation continue par les sulfomylurées ne déclenche qu'un effet insulino sécrétoire transitoire (GRODSKY et coll. 1967). En outre, l'effet insulino sécrétoire n'est pas inhibé par la puromycine substance qui inhibe la synthèse protéique et donc celle de l'insuline. L'effet des sulfonylurées sur l'insuline sécrétion consiste donc en une libération de l'insuline préalablement stockée sous forme granulaire dans les cellules insulaires bêta du pancréas.

Ainsi les sulfonylurées semblent-elles avoir un point d'impact central, pancréatique, et les biguanides un point d'impact ~~central~~ périphérique. L'association de ces deux types de drogues, du fait d'une potentialisation réciproque, est dotée d'effet thérapeutique maximum souligné par de nombreux auteurs (BOULET, MIROUZE et SCHMOUKER 1960, DEUIL, MAGDELEINE et MARTINVILLE 1961). (18)

Outre leur action antidiabétique proprement dite, les biguanides possèdent d'autres actions métaboliques secondaires dont les rapports avec leur action principale hypoglycémiante sont plus ou moins étroits.

C'est ainsi qu'on leur a décrit :

- une action antilipidogène (LONGCOPE et WILLIAMS
- une action anorexiante (PATEL et STOWERS
- une action amaigrissante découlant des deux effets précédents (DEUIL et coll.)

Enfin reste un effet qui va faire l'objet de notre troisième partie : l'action des biguanides sur l'élimination urinaire du sucre.

TROISIEME PARTIE

ETUDE DE L'EFFET DES BIGUANIDES

SUR L'EXCRETION RENALE DU GLUCOSE .

L'idée que les biguanides n'agissaient pas chez le sujet normal cependant que la glycémie peut être variable et s'élever notablement après une charge orale de glucose et qu'ils agissent chez les sujets diabétiques nous a conduit à nous demander si les biguanides n'agissaient pas sur une perturbation enzymatique discrète et, risquons le mot, peut-être spécifique du diabète. C'est ce qui nous a conduit à envisager l'action des biguanides dans les diabètes rénaux, ceci pour deux raisons :

1°) En effet, selon l'enseignement de notre maître DEUIL, un certain nombre de sujets porteurs d'un diabète rénal deviennent des diabétiques vrais et 34% d'entre eux appartiennent à des familles de diabétiques. On peut donc se demander si le diabète rénal ne constitue pas parfois un stade tout initial de la maladie diabétique.

2°) Si, au cours d'une hyperglycémie provoquée orale chez un diabétique rénal dont le profil sera sans doute le même avec et sans biguanides, il se produit une modification de la glycosurie, on pourra en inférer un point d'impact rénal, cellulaire des biguanides.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit donc - de 20 diabétiques rénaux
- de 8 diabétiques vrais
- et 6 cas de glycosurie mixte.

Nous rangeons dans cette dernière catégorie des sujets que nous avons connu comme diabétiques

rénaux dans une première phase et qui ont évolué secondairement vers le diabète chimique.

Ils ont donc tous eu deux H.G.P.: la première sans biguanides, la seconde en absorbant 3 gr. de biguanides. Bien entendu ces H.G.P. ont été effectuées avec les mêmes quantités de glucose, dans des conditions identiques de nutrition générale, en opérant avec les mêmes méthodes chimiques et par la même opératrice. Il n'y avait pas chez eux de grands obèses.

Les sujets se présentent à jeun (depuis la veille); on fait vider la vessie.

- Une première glycémie est pratiquée.
- 6 comprimés de Glucophage sont absorbés.
- 1 heure après, 50 ou 75 gr. de sucre sont absorbés. (selon le poids du sujet; la quantité de sucre est la même au cours des deux épreuves).
- Les glycémies sont ensuite pratiquées à 30', 45', 60' et 120'.
- Le sucre dans les urines est recherché au cours de l'épreuve, à chaque prise de sang si possible; lorsqu'il y a glycosurie, la valeur absolue de celle-ci est très faible, de l'ordre de 3 à 4 g. au maximum.

ANALYSE DES RESULTATS

Chez tous les sujets étudiés (34), la glycosurie s'est abaissée au cours de l'épreuve de charge sous metformine.

I - Parmi les 20 diabétiques rénaux

	<u>H.G.P. + biguanides</u>			<u>Glycosurie pendant l'épreuve</u>		
	<u>Valeur de la flèche</u>					
	<u>+ élevée</u>	<u>idem</u>	<u>- élevée</u>	<u>+ élevée</u>	<u>idem</u>	<u>- élevée</u>
CHA.		-				62/8
JOU	0,72					8/0
BOU	0,62					5,2/0
MAT	0,35					II/0
CHAN	0,18					10/0
GUE	0,18					3,2/0
DID	0,10					15/0
RAN	0,05					6,4/4
DUR		-				1,8/0
COC		-				5/6
TEC			0,34			22/16
LEM			0,32			II/3,5
RAS			0,22			13/0
DEG			0,24			40/32,5
MAN			0,20			1/0
MAI			0,10			9/0
OUV			0,12			9/0
DEM			0,04			17/16
SOU			0,48			7/1,20
BRU			0,32			4,5/0

Chez tous les sujets qui ont une glycosurie rénale, la glycosurie s'est abaissée ou annulée, hormis un sujet chez qui elle s'est élevée d'1 g. La flèche d'H.G.P. a été moins élevée 10 fois (chiffres extrêmes de diminution de la flèche 0,48 - 0,04). La flèche a été plus élevée 7 fois (chiffres extrêmes d'augmentation de la flèche 0,05 - 0,72). La flèche a été tout à fait superposable 2 fois.

Ces différences des courbes d'H.G.P. ne sont pas pour étonner; chez les sujets normaux on observe de telles variations entre les H.G.P. effectuées à diverses reprises. On peut donc admettre que ces H.G.P. sont grossièrement superposables. Cependant on peut se demander si chez les sujets dont l'H.G.P. s'est abaissée ne se découvrira pas plus tard un authentique diabète sucré.

Preuve vraisemblable d'un point d'impact rénal des biguanides, ceux chez qui la glycémie augmente et la glycosurie diminue.

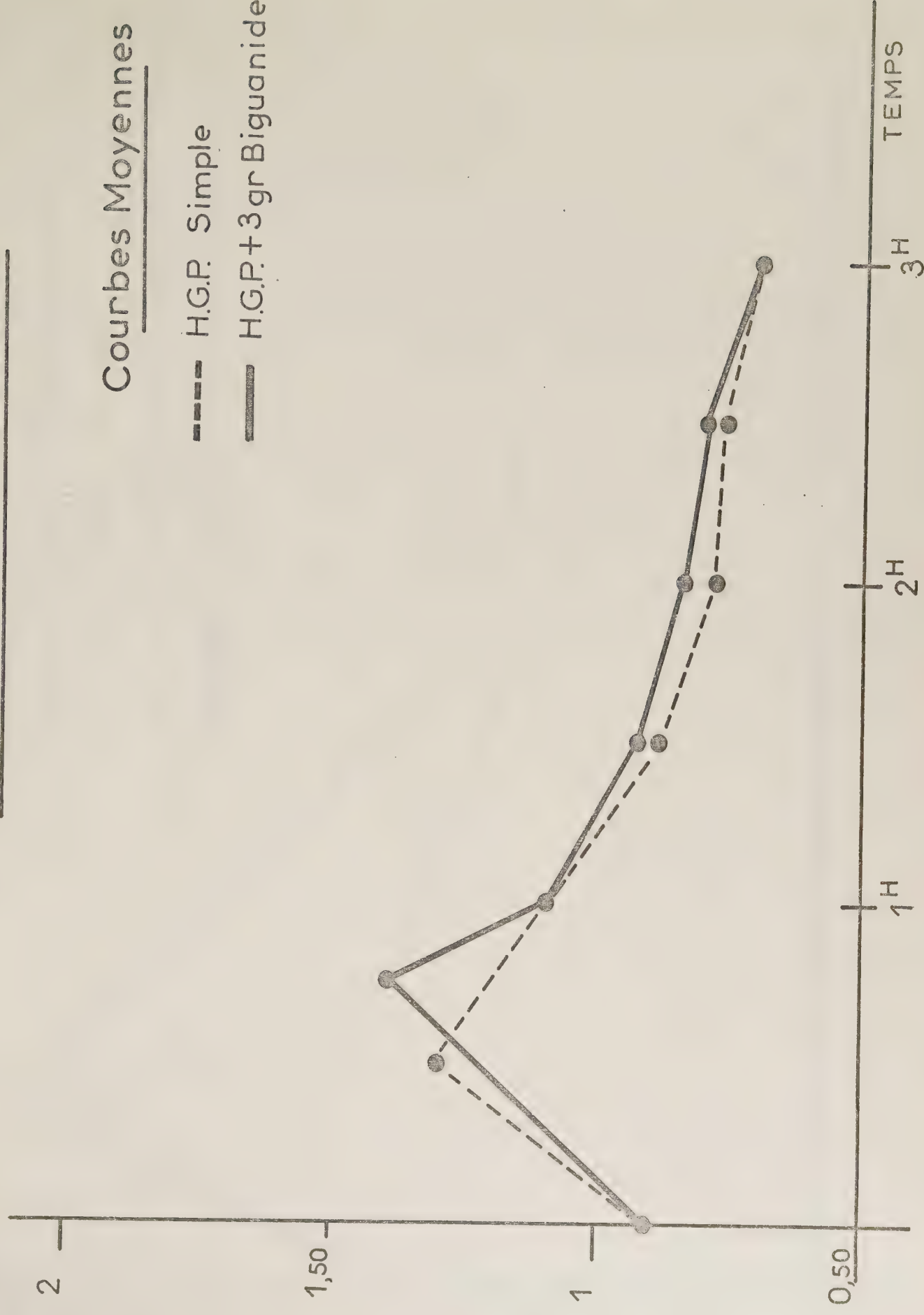
15 DIABÈTES RÉNAUX

GLYCÉMIE gr

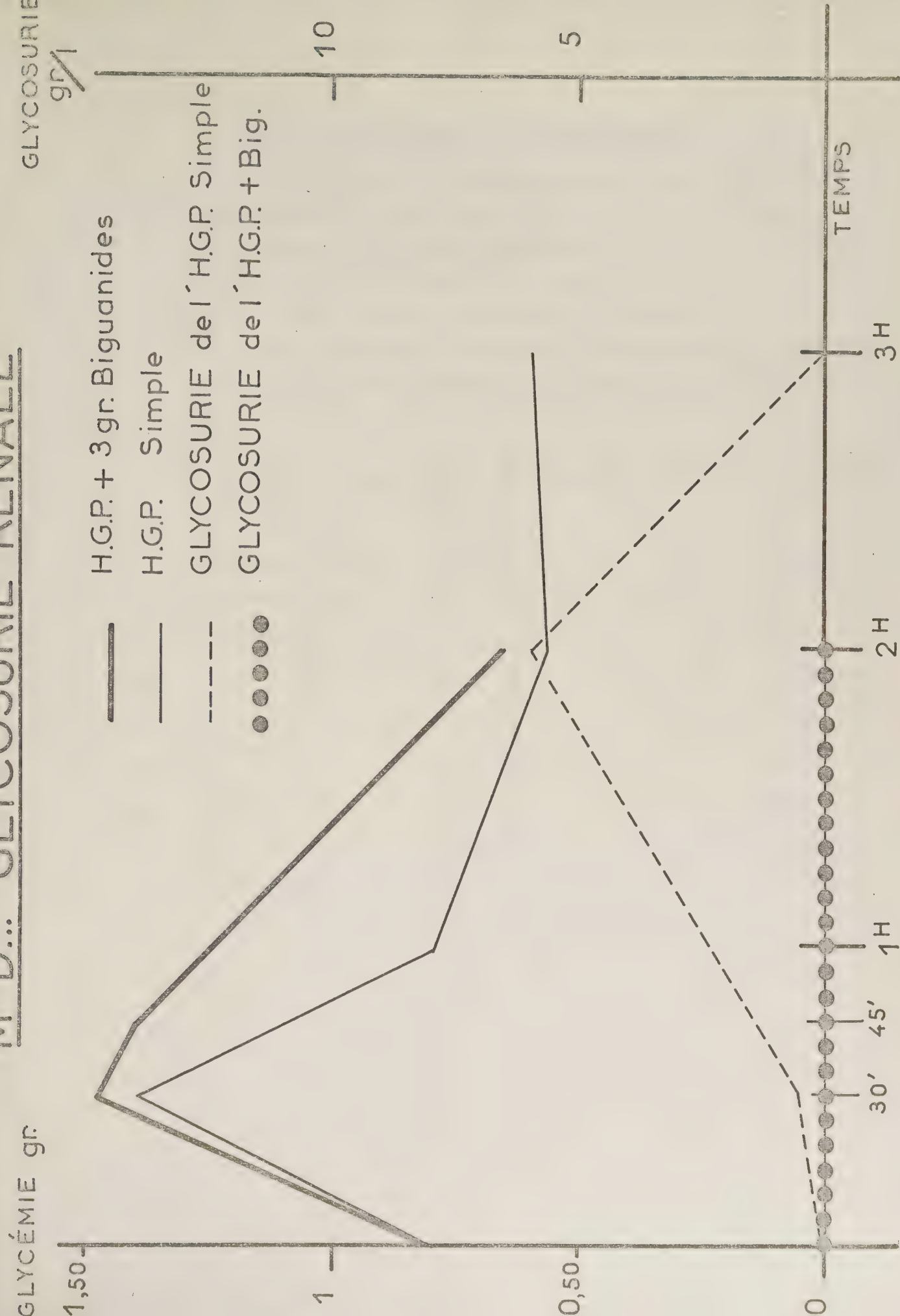
Courbes Moyennes

----- H.G.P. Simple

———— H.G.P.+3gr Biguanides



M^r D... GLYCOSURIE RENALE



II - Dans les cas de Glycosurie mixte

Ce sont des diabètes rénaux dont la glycémie s'est élevée secondairement ou dont l'H.G.P. a pris secondairement un profil diabétique.

Or, on constate que sous glucophage :

- la glycosurie s'abaisse ou s'annule,
- les glycémies s'abaissent toutes sauf un cas.

(chiffres extrêmes de diminution de la flèche
0,04 - 0,48).

	<u>H.G.P. + biguanides</u>			<u>Glycosurie pendant l'épreuve</u>		
	Valeur de la flèche					
	+	idem	-	+	idem	-
	élevée		élevée	élevée		élevée
GHA	0,04					20/0
LER			0,48			8/0
DUC			0,42			5/2
CHAN			0,22			51/45
WIN			0,12			15/0
SAV			0,04			31/13

III - Dans les cas de diabète vrai

La glycosurie s'abaisse ou s'annule.

Les glycémies s'abaissent toutes (chiffres extrêmes de diminution de la flèche 0,12 à 1,12 g/l).

	<u>H.G.P. + biguanides</u>			<u>Glycosurie pendant l'épreuve</u>		
	Valeur de la flèche					
	: + élevée:	: idem:	: - élevée	: + élevée:	: idem:	: - élevée
LEP	:	:	1,12	:	:	0
LUC	:	:	0,80	:	:	10/0
ZAL	:	:	0,66	:	:	41/0
ROL	:	:	0,42	:	:	8/0
MOI	:	:	0,38	:	:	18/3
HEN	:	:	0,34	:	:	5/0
DUM	:	:	0,20	:	:	20/0
BRE	:	:	0,12	:	:	61/11

NOS OBSERVATIONS

Nous en présentons 20.

Elles proviennent, à part égale, de la consultation de diabétologie de l'Hôpital St-Joseph, de celle du service médical de la gare de Lyon, enfin de dossiers personnels du Docteur DEUIL.

Parmi les sujets présentant un diabète
rénal pur :

Observation N° 1 - JOU. I,82m 95 kgs.

Grand'mère paternelle et 1
frère diabétiques.
Glycosurie rénale découverte
à l'occasion d'un examen sys-
tématique.

Observation N° 2 - BOU. I,70m 76 kgs.

2 enfants de moins de 4 kgs.
Aucun antécédent familial de
diabète.
Glycosurie découverte à l'occa-
sion d'un examen systématique.

Observation N° 3 DID. I,91m 92 kgs.

Aucun antécédent familial de
diabète.
Glycosurie rénale découverte à
l'occasion d'un examen systématique.

Observation N° 4 RAN. I,70m 73 kgs.

Aucun antécédent familial de dia-
bète.
Glycosurie découverte à l'occa-
sion d'un examen systématique.
Glycosurie/24h.
a) sans glucophage : 3,75g - 0 g.
b) avec glucophage : 0 g - 0 g.

Observation N° 5 DUR. I,66m 84 kgs.

Aucun antécédent familial de
diabète. Un frère décédé d'in-
suffisance rénale. Glycosurie
rénale découverte à la médecine
du travail.

- Observation N° 6 COC. I,76m 79 kgs.
Aucun antécédent familial de diabète. Glycosurie découverte à l'occasion d'un examen systématique.
- Observation N° 7 TEC. non obèse
Grand'mère paternelle diabétique
Père diabétique traité à l'insuline.
- Observation N° 8 LEM. I,67m 69 Kgs.
Mère diabétique ainsi qu'un oncle et sa grand'mère maternels.
Glycosurie découverte à l'occasion d'un examen systématique.
- Observation N° 9 DEG I,64m 80 kgs.
Grand'mère paternelle diabétique.
Glycosurie rénale découverte à l'occasion d'un examen systématique.
- Observation N° 10 MAR I,62 m 68 Kgs.
Poids à la naissance 4,5 kgs.
Père diabétique.
Glycosurie rénale découverte à l'occasion d'un examen systématique.
A accouché en 1966 d'un enfant du sexe masculin pesant 3 870 g.
- Observation N° 11 MAI. G.C. I,82 m 74 kgs.
Aucun antécédent familial de diabète.
Glycosurie rénale découverte à l'occasion d'un examen systématique.
- Observation N° 12 DEM. I,69 m 58 kgs.
Aucun antécédent familial de diabète.
Glycosurie rénale découverte au service militaire.

Observation N° I3 SOU. I,75m 70 kgs.

Aucun antécédent familial de diabète.
duplicité réno urénale droite.
Glycosurie rénale découverte à l'armée.

Observation N° I4 BRU. I,65m 85 kgs.

Aucun antécédent familial de diabète.
Glycosurie rénale découverte à l'occasion d'une polydipsie et d'une polyphagie.

Parmi les sujets que nous avons rangé dans la catégorie Glycosurie mixte :

Observation N° I CHA. Obèse

Aucun antécédent familial de diabète.
Sa glycosurie rénale a évolué vers un diabète avec intolérance aux sulfamides, actuellement équilibré par le seul régime.

Observation N° 2 LER. I,72m 76 kgs.

Aucun antécédent familial de diabète.

Observation N° 3 DUC. I,70 m 86 kgs.

Aucun antécédent familial de diabète.
Deux enfants pesant plus de 4 kgs. à la naissance.

Observation N° 4 CHA. I,66 m 75 kgs.

BIBLIOGRAPHIE

- I . J.J. BERNIER
Physiologie de l'absorption intestinale.
(Cahiers du collège de Médecine)
- 2 . WISEMAN G.
Absorption from the intestine
(Academic press New York 1964)
- 3 . WILSON J.H
Intestinal absorption
Saunders Co LONDRES 1962
- 4 . BERNIER J.J et PAUPE J.
Schémas physiopathologiques des Glucides
(MASSON & Cie 1963)
- 5 . GADJOS A.
Métabolisme du glycogène
La Presse médicale 75 N° 18 15 Avril 1967
- 6 . HANSEN, JACOBSEN et PETERSEN
Renal excretion of Glucose
(Acta physiol.Scand. 6, 195, 1943)
- 7 . WALKER et HUDSON
The reabsorption of Glucose from the renal tubule
in amphibia and the action of phloridzin upon it.
(Am.phys. J . 118-130, 1937)
- 8 . WILSON et GRANE
The specificity of sugar transport by hamster
intestine.
(Bioch. et biophys. Acta 1959)

B I B L I O G R A P H I E

Enfin, dans une perspective hypothétique beaucoup plus générale mais aussi beaucoup plus aventureuse, ne pourrait-on admettre qu'un déficit enzymatique prélude au diabète ou tout au moins à certains diabètes, que ce déficit s'exteriorise primitivement au niveau de la cellule rénale qui effectue les transferts de glucose de façon particulièrement active et qu'enfin ce déficit enzymatique pourrait être partiellement corrigé dans une première phase par les biguanides.

Les épreuves pratiquées sur nos 34 sujets concourent dans l'ensemble à montrer un abaissement important de la glycosurie sous l'effet des biguanides. Cependant les dosages portent sur des quantités éliminées assez faibles car ils sont exprimés ici en concentration (g/l) au cours de l'H.P.O.

La preuve décisive d'un point d'impact rénal cellulaire des biguanides ne saurait être apportée que par les méthodes utilisant la perfusion d'un rein isolé.

Cependant, malgré ces réserves, on peut tenir pour vraisemblable que les biguanides ont entr'autres dans certains cas une action sur la réabsorption tubulaire du glucose. On ne peut expliquer autrement la disparition ou l'abaissement de la Glycosurie dans les cas où l'H.G.P. ne fût pas abaissée par la charge en biguanide (à plus forte raison dans les cas où l'H.G.P. fût plus élevée sous biguanides que lorsqu'elle fût pratiquée sans prémédication).

En outre, on sait que nombreux sont les sujets à glycosurie rénale, qui évoluent un jour vers le diabète vrai.

Nous nous demandons si ceux de notre première série dont l'H.G.P. s'est abaissée sous biguanides ne sont pas ces futurs candidats puisque leur réaction aux biguanides est superposable à celle que l'on observe dans des cas de francs diabètes.

C O N C L U S I O N S

CRITIQUES DES RESULTATS .

Observation N° 5 WIN. I,68m 80 kgs.

Père diabétique équilibré par le régime + le traitement oral.
Deux enfants bien portants pesant moins de 4 kgs. à la naissance.

Observation N° 6 SAV. Non obèse

Mère diabétique.

- 9 . AZERAD E.
Régulation de la glycémie.
(Cahiers du collège de Médecine)
10. LAURENT J. et DEBRY G.
Les tumeurs insulaires hypoglycémiantes de l'adulte.
Diagnostic biologique et radiologique.
11. LAURENT J., CHERRIER P. , GONAND J.P et DEBRY G.
Place de l'épreuve au glucagon dans l'exploration
des hypoglycémies par tumeur insulaire.
12. LUBETZKI J.
Quelques problèmes de la diabétologie en 1969
(La Revue de Médecine N° 14 6 Avril 1970)
13. WARTOR J., METARS P. et SACREZ A.
Diabète rénal, maladie de l'absorption du
glucose: diminution de la réabsorption tubulaire
et de l'absorption intestinale du glucose.
14. GOVAERTS P.
Le mécanisme d'élimination du glucose par le
rein humain.
(Revue lyonnaise médicale 9, 311, 1953)
15. DEUIL R., LAGRUE G. et PIGNEY F.
Diabète rénal et Diabète vrai
XXXIIIe Congrès français de médecine - PARIS 1961
Le Rein des diabétiques, 141
16. DELACOUX E.
Sem. Thér. 1961, 37, 915.
La Chimiothérapie antidiabétique.

17. ELPERN B.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1968, 148, 377
Chemistry of the Biguanids
18. RAMBERT P., CANIVET J., QUICHAUD J., SPITZ B.
Sem. Hôp. Paris. 1961, 37, 247
Traitement du diabète sucré par le NN-diméthylbi-
guanide. Expérience de 177 cas.
19. STERNE J., LAVIEUVILLE M.
Thérapie. 1964, 19, 165
Enquête clinique sur les effets tératogènes
éventuels des anti-diabétiques oraux sur le
foetus humain.
20. DEBRY G. et CHERRIER F.P
Thérapie 1965 XX 355-358
21. PIGNARD
Annales de biologie clinique N° 3-4 Mars-
Avril 1962.
Dosage spectrophotométrique du diméthylbi-
guanide dans les urines.
22. COHEN Y. et COSTEROUSSÉ O.
Etude autoradiographique chez la souris du
diméthylbiguanide marqué au Carbone 14.
23. POLOSA et MOTTA
Le Diabète, tome 17, N° 1 Janvier-Mars 1969
(33 - 37).
24. MEHNERT et Coll.
IVème Congr. Fed. Int. Diab. Genève 1961, 700.

25. LAVIEUVILLE M.

Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu. Paris. 1969.

Effets du Glucophage sur l'insulino-sécrétion et l'activité insulinique.

26. STERNE J.

Presse Médicale. 1964. 72, 17

Mécanisme d'action des biguanides anti-diabétiques

27. STERNE J.

Gas. Méd. France. 1968. 75, 793

Mécanisme d'action des biguanides anti-diabétiques

28. WILLIAMS R., STEINER D.

Met. Clin. Exp. 1959. 8, 548

Summarization of Studies relative to the Mechanism or Phenethyl-biguanide Hypoglycemia.

29. BUTTERFIELD W.H.J., DETTWYLER W.

Le Diabète. 1964. 12, 229.

Mécanisme d'action de la Phénéthylbiguanide.

30. BUTTERFIELD W.H.J.

Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel-Dieu. 1964, 134.

Métabolisme et actions physiologiques des Biguanides.

31. BUTTERFIELD W.H.J.

Ann. N.Y.Acad. Sci. 1968. 148, 724

The Effects of Phenformin on Peripheral Glucose Utilisation and Insulin Action in Obesity and Diabetes Mellitus.

32. DETTWILER W., BUTTERFIELD W.H.J.
Le Diabète. 1964, 7, 229.
Mécanisme d'action de la Phénéthylbiguanide.
33. MEYER F., IPARTCHI M., CLAUSER H.
Nature. Janvier 1967, 203.
Specific Inhibition of Gluconeogenesis by
Biguanids.
34. MEYER F., IPARTCHI M., CLAUSER H.
Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-
Dieu . 1967. 34I.
Données nouvelles sur le mécanisme d'action des
Biguanides hypoglycémients.
35. ROMANI J.D.
Etude comparative des traitements oraux du
Diabète
Sem. Hôpitaux de Paris - 26 Mai 1969
36. LONGCOPE C., WILLIAMS R.
Clin. Research. 1962, 10, 88
Phenethylbiguanid and Triglyceride Synthesis.
37. MARQUIE G., AGID R.
C.R. Acad.Sci.Paris. 1968, 266, 2465.
Effets inhibiteurs d'un biguanide antidiabé-
tique, le N-N, diméthyl-biguanide, sur les
perturbations lipidiques entraînées par l'ad-
ministration de cholestérol chez le lapin.
-

TABLE DES MATIERES

	<u>pages</u>
<u>Avant-Propos</u>	4
I. <u>METABOLISME GENERAL DES GLUCIDES</u>	
-Absorption intestinale	7
-Synthèse hépatique du Glycogène	9
-Régulation de la Glycémie	12
-Le Diabète chez l'homme	15
II. <u>CONTRIBUTION AU MODE D'ACTION DES</u> <u>BIGUANIDES DANS LE TRAITEMENT DU</u> <u>DIABETE.</u>	20
- Chimie des biguanides	21
-Pharmacologie et structure	22
-Toxicologie, catabolisme, élimi- nation.	22
-Propriétés hypoglycémiantes	23
III. <u>ETUDE DE L'EFFET DES BIGUANIDES</u> <u>SUR L'EXCRETION RENALE DU GLUCOSE</u>	
- Matériel et méthodes	33
- Analyse des résultats	34
- Nos observations	42
IV. <u>CONCLUSIONS</u>	47
V. <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	50

